

# **Process for stimulating induction of bone formation and stimulation of bone regeneration by artificially perforated bone matrix.**

Patent Number: GB2148122

Publication date: 1985-05-30

Inventor(s): GENDLER DR EL

Applicant(s): GENDLER EL

Requested Patent: FR2552659

Application Number: GB19840024147 19840925

Priority Number(s): US19830537687 19830930

IPC Classification: A61F2/28

EC Classification: A61B17/80, A61F2/28

Equivalents: DE3435771

## **Abstract**

This invention is related to a process of encouraging induction of bone formation and stimulation of bone regeneration by bone matrix. The invention involves forming a plurality of perforations in a bone or bone matrix (14) prior to the implantation of same. These perforations facilitate the ingrowth of cells and blood vessels after the implantation of bone matrix and produce a significant increase in the ability of bone matrix to induce bone formation and stimulate bone regeneration. 

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - I2

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 552 659

(21) N° d' nr gisrement national :

84 14906

(51) Int Cl<sup>4</sup> : A 61 F 2/28.

(12)

## DEMANDE DE CERTIFICAT D'UTILITÉ

A3

(22) Date de dépôt : 28 septembre 1984.

(71) Demandeur(s) : GENDLER EL — US.

(30) Priorité : US, 30 septembre 1983, n° 537,687.

(72) Inventeur(s) : El Gendler.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 14 du 5 avril 1985.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

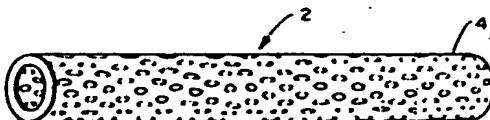
(74) Mandataire(s) : R. Baudin.

(54) Matrice d'os comprenant une pluralité de perforations artificielles et procédé de préparation.

(57) La présente invention concerne une matrice d'os compre-  
nant une pluralité de perforations artificielles et un procédé de  
fabrication.

L'invention consiste à former une pluralité de perforations 4  
dans un os ou matrice d'os 2 avant de l'implantation de celle-  
ci. Ces perforations 4 facilitent la croissance des cellules et  
des vaisseaux sanguins après l'implantation de la matrice d'os  
2 et produisent une augmentation significative de la capacité  
de la matrice d'os 2 d'induire une formation d'os et stimuler la  
régénération de l'os.

L'invention peut par exemple être utilisée dans le domaine  
médical.



FR 2 552 659 - A3

- 1 -

La présente invention concerne une matrice d'os comprenant des perforations artificielles et un procédé de fabrication . Avec cette matrice obtenue on peut  
5 davantage stimuler et favoriser la reformation , la régénération et la croissance de l'os, de la dent et de la matière de cartilage. On met en oeuvre un procédé de préparation d'une matrice d'os en formant des perforations artificielles dans celle-ci, laquelle matrice d'os est  
10 utilisable en chirurgie et en dentisterie et est similaire de part sa structure et composition à des os et dents naturels . La matrice d'os permet la reformation orthopédique. Le procédé consiste à former des perforations artificielles multiples dans l'os ou dans la matrice d'os  
15 avant son implantation chirurgicale dans le but de faciliter la pénétration des cellules et des vaisseaux sanguins après l'implantation et pour produire une augmentation significative de la capacité de la matière implantée d'induire une formation d'os et de cartilage  
20 et pour stimuler la régénération de l'os.

Ainsi qu'il est bien connu , les os et dents sont composés d'une matrice de matière organique consistant en fibrilles collagénées et en substance liante de mucopolysaccharides aussi bien que de constituants inorganiques , notamment du phosphate de calcium sous forme d'hydroxyapatite. La matrice organique est formée de molécules filiformes arrangées parallèlement l'une à l'autre. En outre, le tissu est traversé par de nombreux capillaires microscopiques qui sont orientés dans diverses directions  
25 vers ces molécules filliformes.

Il est connu que si le constituant inorganique est partiellement ou entièrement enlevé de l'os ou de la dent, la matière d'os organique restante, appelée matrice d'os, peut être transplantée à des corps d'autres animaux  
35 ou êtres humains vivants sans effet nuisible substantiel. En conséquence, la matrice d'os est utilisée dans des procédés médicaux modernes grâce à sa capacité de stimuler et favoriser la reformation, la régénération et la croissance dans le tissu d'os après sa transplantation  
40 dans un site du corps.

- 2 -

Alors que l'état de la technique a admis la nécessité de méthodes et de matières pour stimuler et favoriser la reformation , la régénération et la 5 croissance de l'os, personne n'a décrit le procédé unique décrit dans la présente invention.

Dans le brevet US No. 3 458 397, on décrit un procédé pour produire une matière ostéogène à partir de tissus d'os d'animaux. La matière ostéogène est injectée 10 dans un animal dans le but d'induire la formation d'os. Dans ce procédé, l'os est fragmenté avec la pepsine dans une solution acide et ensuite digéré , extrait et précipité. Il n'y a aucune suggestion dans cette publication cependant de réaliser des perforations artificielles 15 dans la matrice d'os comme on le décrit dans la présente invention.

Dans le brevet US No. 4 294 753, on décrit un procédé morphogénétique de protéine d'os pour séparer les protéines du tissu de l'os. Comme dans la publication pré- 20 cédente, cette publication exige une fragmentation de l'os et la déminéralisation du tissu de l'os. Les tissus d'os déminéralisés sont alors traités dans une solution aqueuse avec un sel neutre soluble dans l'eau et un agent de solubilisation. Le sel neutre et l'agent de solubilisation 25 sont alors séparés , et la protéine morphogénétique de l'os est précipitée . De nouveau, aucune mention n'est faite de produire des perforations dans la substance.

Dans le brevet US No. 2621 145 , on décrit des compositions d'os et comprend des particules d'os qui sont 30 enfermées dans un réseau de fibrine. Ceci produit une matrice qui est soutenue sur une feuille de support que l'on indique être une matière plastique flexible. Le procédé décrit dans cette publication produit une feuille flexible à utiliser en chirurgie orthopédique et favorisant 35 la recroissance de l'os et comprend ce qui est appelé une pluralité de particules d'os complet broyées/et enfermées dans un réseau de fibrine. Cette publication ne suggère pas de perforez la composition de matrice d'os ou réseau de fibrine comme on le décrit dans la présente invention.

40 Dans le brevet US No. 2 968 593 on décrit un

■■■

- 3 -

procédé de préparation de matière d'os inorganique en chauffant de la matière d'os animal dans un liquide à une température d'environ 80°C à environ 100°C, en séchant  
5 la matière d'os chauffée, en la dégraissant sensiblement avec un solvant extracteur de graisse, et en enlevant la matrice organique de la matière d'os dégraissée, par exemple, par extraction avec de l'éthylène diamine pour obtenir une matrice inorganique. Une telle matière d'os  
10 inorganique qui est libre de toute matière organique est utilisée pour <sup>une</sup> transplantation depuis un animal d'une espèce à une autre espèce sans effet nuisible. Cependant, aucune suggestion n'est faite dans cette publication pour perforer la matière d'os inorganique ainsi obtenue.  
15 Dans le brevet US No. 4 172 123 on décrit un procédé pour dégrader/régénérer de la matière d'os et de dent. Cette publication décrit un procédé de fabrication de la matière d'os qui est implantée dans une zone où on désire stimuler la croissance d'os. Dans cette publication  
20 la matière d'os est d'abord broyée et ensuite la matrice organique de l'os est déminéralisée. On forme une solution colloïdale de la matrice organique et on permet à des ions de diffuser dans la solution colloïdale dans le but de former un gel. Bien que la substance créée par ce procédé  
25 semble être utilisée pour l'ostéogénèse, cette publication ne décrit pas la perforation de cette substance comme on le décrit dans la présente invention.

Il est un but de l'invention de réaliser un nouveau procédé de production de matrice d'os artificiellement  
30 perforée pour favoriser la formation d'os et la stimulation et la régénération de l'os lorsque la matrice d'os perforée est implantée au cours d'un procédé de reconstruction orthopédique en formant une pluralité de perforations artificielles dans la matrice d'os, la matrice d'os artificiellement  
35 perforée étant aisément acceptée par le corps et correspondant de part sa composition et structure à des os et dents naturels.

Un autre but de l'invention consiste à réaliser une telle matrice d'os artificiellement perforée nouvelle  
40 et valable utilisable pour la reconstruction et la régéné-

- 4 -

ration d'os et dents naturels.

Encore un autre but de l'invention est un nouveau procédé de reconstruction orthopédique de la structure du squelette en utilisant la matrice d'os artificiellement perforée par le nouveau procédé de l'invention.

D'autres buts de la présente invention seront évidents d'après la description qui suit.

En principe, dans un procédé de préparation de matrice d'os pour l'implantation chirurgicale, le perfectionnement de la présente invention consiste à ajouter une étape de formation d'une pluralité de perforations artificielles dans la matrice d'os avant l'implantation chirurgicale de celle-ci par un chirurgien.

Un autre but de l'invention est la matrice d'os artificiellement perforée obtenue selon le procédé de l'invention.

Encore un autre mode de réalisation de l'invention est un nouveau procédé d'utilisation de la matrice d'os perforée artificiellement pour favoriser la formation et la stimulation de la régénération de l'os par implantation chirurgicale de la matrice d'os artificiellement perforée au cours d'un procédé de reconstruction orthopédique.

Pour que l'invention puisse être mieux comprise, référence est faite aux figures accompagnantes où :

La figure 1 est une vue en élévation de côté d'une matrice d'os ayant une pluralité de perforations artificielles ;

la figure 1a est une vue en élévation de côté d'un autre mode de réalisation de matrice os formée comprenant une pluralité de perforations artificielles;

la figure 1b est une vue en élévation de côté d'un autre mode de réalisation encore de matrice d'os formée comprenant une pluralité de perforations artificielles de dimensions et formes variables;

la figure 2 est une vue en élévation de côté d'une matrice d'os artificiellement perforée et d'un os ayant un défaut du type cavité, montrant comment la matrice d'os artificiellement perforée peut être utilisée

- 5 -

par tamponnement ou en fermant le défaut de l'os ou cavité;

la figure 3 est une vue en élévation de côté montrant un os comportant un défaut avec partie manquante pour matrice d'os artificiellement perforée étant positionnée pour remplacer la partie manquante de l'os; et

la figure 4 est une vue en élévation de côté montrant un os comprenant une fracture , une matrice d'os artificiellement perforée étant positionnée pour induire une régénération de l'os et fermer la fracture.

En se référant aux figures des dessins dans lesquels des symboles de référence identiques désignent des éléments identiques, la présente invention concerne un perfectionnement dans le procédé de préparation de matrices d'os à utiliser dans des procédés chirurgicaux qui consiste: à ajouter une étape de formation d'une pluralité de perforations artificielles dans cet os, matière d'os ou matrice d'os avant l'implantation de ceux-ci.

La matrice d'os peut être produite en utilisant l'un quelconque des procédés connus dans la technique qui peut comporter toute combinaison des étapes suivantes.

De l'os ou de la matière d'os est prélevé d'un vertébré quelconque. Il peut alors être conservé selon l'un quelconque des procédés de conservations bien connus. Une déminéralisation partielle ou complète de l'os ou de la matière d'os est mise en oeuvre pour obtenir la décalcification en soumettant l'os ou la matière d'os à un traitement avec différents acides, agents de chélation, à une électrolyse ou toute combinaison des procédés précédents. Finalement, soit avant soit après la déminéralisation de l'os, de la matière d'os ou de la matrice d'os, on réalise la fixation et différents procédés physiques et chimiques. L'os , matière d'os ou matrice d'os à préparer, montrés dans la figure 1, est alors traité pour former une pluralité de perforations artificielles 4.

La pluralité de perforations 4 peut être réalisée dans une matrice d'os 2 en forant, au laser, par ponction

- 6 -

ou autres procédés semblables. Les perforations 4 peuvent avoir diverses formes telle que , sans que l'invention ne soit limitée à celles-ci, des formes circulaires, 5 triangulaires, multi-angulaires, irrégulières, en fentes ou toutes combinaisons de ces formes.

Le nombre de perforations 4 dans la matrice d'os 2 peut varier. Des perforations multiples cependant produisent une augmentation substantielle de la capacité 10 de la matrice d'os perforé d'induire la formation de l'os ou stimuler la régénération de l'os qui semble être , dans des limites spécifiées proportionnelle au nombre, à la dimension et à la position des perforations individuelles dans la matrice d'os. .

15 Les perforations ne doivent être ni de dimension ni de forme uniforme dans la matrice d'os. La figure 1b montre une matrice d'os 6 comprenant d'autres formes comportant une pluralité de perforations 8 de formes et dimensions variables. On a remarqué cependant 20 que des perforations ayant une aire de section transversale maximum de 0,25 mm à 1,0 mm sont des perforations de dimensions optimum pour induire une augmentation substantielle de la capacité de la matrice d'os perforée artificiellement d'induire la formation d'os ou stimuler 25 la régénération de l'os.

Similairement, les perforations ne doivent pas être concentrées uniformément sur une aire de surface de la matrice d'os. En fait, une concentration plus élevée de perforations dans une aire donnée de matrice 30 d'os provoquera une stimulation plus grande de la croissance d'os ou régénération de cette aire particulière par rapport aux autres aires ayant une concentration de perforations plus faible . Ce résultat est particulièrement utile dans des procédés orthopédiques où la matrice d'os perforée artificiellement bute contre de l'os existant comme dans le cas d'un tamponnement ou lorsqu'on ferme un défaut quelconque ou cavité d'os ou dans des 35 procédés pour remplacer les parties manquantes des os.

Plus précisément, la figure 2 montr une 40 situation d tamponnement ou une matrice d'os 10 comprend

- 7 -

une pluralité de perforations artificielles 12 qui sont concentrées sur les côtés 14,16 et 18 de la matrice d'os 10 venant contre l'os 20. Dans les côtés intermédiaires 5 14 et 16 de la matrice d'os , il y a une concentration moindre de perforations 12.

Similairement, dans des procédés chirurgicaux comportant le pontage d'os séparés , montrés dans la figure 3, une matrice d'os 22 est montrée comprenant 10 une pluralité de perforations artificielles 24 concentrées sur et adjacentes aux côtés 26 et 28 alors qu'aux côtés intermédiaires 26 et 28 les perforations sont moins concentrées. L'os 30 est également représentée.

La figure 4 montre une partie d'une matrice d'os 15 40 perforée utilisée dans des situations de traitement comportant une fracture 42 dans l'os 44.

Dans ces cas ou autres cas similaires, une concentration de perforations plus élevée adjacente à , ou dans les côtés de la matrice d'os venant contre 20 la structure d'os existante provoquera une formation, croissance et régénération plus grande d'os dans ces zones davantage perforées de la matrice d'os que dans d'autres aires moins perforées. Donc, lorsque davantage de formation ,croissance ou régénération d'os se produit 25 dans ces aires venant contre la structure d'os, la matrice d'os perforée adhèrera plus rapidement à la structure d'os existante pour fermer le défaut d'os , la cavité ou remplacer la partie manquante d'une façon sûre.

La matrice d'os perforée produite comme il est 30 décrit dans la présente invention peut être utilisée en chirurgie pour le traitement de fractures compliquées et d'anciennes fractures d'os ne guérissant pas.

La matrice d'os perforée peut également être utilisée pour tamponner ou fermer tout défaut ou cavité d'os.

35 Les exemples spécifiques suivants servent à illustrer la présente invention sans cependant limiter celle-ci.

#### Exemple 1

Un test de contrôle de laboratoire a été mis en oeuvre pour examiner l'induction de la formation d'os 40 par implantation de matrice d'os perforée dans des animaux

- 8 -

d'essais de laboratoire. Une matrice d'os perforée a été préparée selon la présente invention et a été implantée par voie sous-cutanée latéralement au bord sternal de 5 chaque rat de laboratoire choisi pour former un groupe d'essais.

Quatre jours après l'implantation , un échantillon de rat de laboratoire provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons ont été prélevés sur le site d'implantation. A l'examen microscopique on a trouvé qu'à 10 l'intérieur des perforations de la matrice d'os implantée il y avait une accumulation de nouvelles cellules non différenciées formées ayant une activité élevée de phosphatase alcaline dans leur cytoplasme.

Sept jours après l'implantation , un autre 15 échantillon de rats de laboratoire provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons ont été prélevés sur les sites d'implantation. A l'examen microscopique on a trouvé qu'il y avait un petit nombre de cellules chondroides différenciées et des fibroblastes parmi les nouvelles 20 cellules non différenciées remplissant les perforations. On a remarqué que l'activité de phosphatase alcaline a été augmentée par comparaison à l'observation précédente faite à quatre jours.

Deux semaines après l'implantation , un autre 25 échantillon de rats de laboratoire provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons ont été prélevés sur les sites d'implantation. A l'examen microscopique , on a trouvé qu'une certaine résorption de la matrice s'est produite autour du bord des perforations avec un remplacement de 30 matière de matrice d'os par des cellules chondroides et d'ostéoblastes. Les perforations étaient remplies de trabécules d'os nouvellement formées recouvertes d'ostéoblastes. Des îles de tissus chondroides et des vaisseaux sanguins nouvellement formés étaient répartis dans l'os trabéculaire. Également 35 l'activité de phosphatase alcaline dans les cellules remplissant les perforations était très élevée.

Un mois après l'implantation , un échantillon de rats de laboratoire provenant du groupe d'essai était préparé et des échantillons pris sur le site d'implantation. 40 A l'examen microscopique on a trouvé que la partie principale

- 9 -

de la matrice d'os perforée implantée avait subi une résorption et avait été remplacée par un nouvel os trabéculaire formé dans lequel étaient éparpillées d'occasionnelles îles de tissus chondroïdes. Le nouvel os trabéculaire formé n'était pas limité à la matrice d'os perforée implantée précédemment, mais on l'a constaté au-delà de cette zone et entouré d'une capsule ressemblant à du périosteum.

Exemple 2

10 Cet essai examinait la stimulation de la régénération de l'os par implantation de matrice d'os perforée. Différents lapins de laboratoires ont été choisis pour former un groupe d'essai. Les lapins avaient chacun une pièce d'os cubital d'environ 1,5 à 2,5 cm enlevée du milieu de 15 l'os cubital et un fragment de matrice d'os perforée préparé selon le procédé de la présente invention a été inséré dans le défaut. L'examen aux rayons-X fait immédiatement après le procédé d'implantation montrait clairement le défaut de l'os.

20 Une semaine après l'implantation, l'examen aux rayons-X du site d'implantation montrait toujours clairement le défaut dans l'os cubital. Un échantillon de lapin provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons ont été prélevés dans le site d'implantation. A 25 l'examen microscopique on a trouvé que toutes les perforations de la matrice d'os perforée à planter étaient remplies de jeunes cellules non-différenciées ayant une haute activité de phosphatase alcaline.

Deux semaines après l'implantation, l'examen aux rayons-X a montré une petite quantité de minéralisation dans la zone de la matrice d'os perforée à planter. Un échantillon de lapins provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons ont été prélevés sur le site d'implantation. Sous analyse microscopique on a trouvée que toutes les perforations étaient remplies de cellules chondroïdes séparées par de nouvelles trabécules d'os formées.

Un mois après l'implantation, l'examen aux rayons-X a montré que la matrice d'os perforée à planter avait subi une minéralisation. Un échantillon de lapins provenant

- 10 -

du groupe d'essai a été préparé et des échantillons ont été prélevés sur le site d'implantation. A l'examen microscopique on a trouvé que la matrice d'os perforée à planter 5 avait une résorption qui se développait à partir des centres établis autour des perforations. On a également trouvé que la matrice d'os implantée avait été remplacée par de l'os trabéculaire nouvellement formé qui avait été raccordé à l'os trabéculaire se développant aux extrémités des 10 fragments d'os.

Deux mois après l'implantation , l'examen aux rayons-X a montré que le défaut dans l'os cubital des lapins de laboratoire avait été remplacé par du tissu d'os hautement minéralisé. Un échantillon final de lapins 15 provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons pris sur le site d'implantation. A l'analyse microscopique on a trouvé que le défaut d'os cubital avait maintenant été rempli d'os subissant un remodelage.

Exemple 3

20 Cet essai examinait l'induction de formation d'os par la matrice d'os perforée comprenant des perforations de dimensions différentes. Une matrice d'os a été préparée comme dans l'exemple 1, selon le procédé décrit dans la présente invention, avec des perforations de diamètre 25 différent: 0,25 mm, 0,35 mm, 0,5 mm, 0,75 mm, 1,0 mm, 1,25mm, 1,5 mm, et 2,0 mm. La matrice d'os perforée a été implantée par voie sous-cutanée dans des rats de laboratoire comme on l'a décrit dans l'exemple 1. A différents moments après l'implantation, un échantillon de rats de laboratoire 30 provenant du groupe d'essai a été préparé et des échantillons prélevés sur les sites d'implantation. L'analyse microscopique de la matrice d'os implantée a révélé que le procédé le plus actif de la formation d'os se trouvait dans les échantillons ayant un diamètre de perforations de 0,25 à 35 0,5 mm. Dans des échantillons avec diamètre de perforations de 0,75 à 1,0 mm les procédés ostéogènes étaient quelque peu moins actifs et dans les échantillons avec diamètre de perforation de 1,25 à 2,0 mm l'ostéogénèse était même plus faible que celle observée précédemment.

40 Exemple 4

- 11 -

Cet essai a examiné l'induction de formation d'os par la matrice d'os perforée avec une densité différente de perforations.

5 Divers groupes d'essais ont été réalisés chacun comportant un certain nombre de rats de laboratoire. De la matrice d'os perforée a été préparée comme on l'a décrit ici et implantée par voie sous-cutanée dans chaque rat de laboratoire dans chaque groupe d'essai respectif.

10 Dans le premier groupe de la matrice d'os perforée a été préparée avec des perforations de 0,25 mm. Il y avait 25 perforations par  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de la surface perforée était de 1,23% de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. A l'analyse microscopique cette matrice d'os perforée montrait une haute activité ostéogène.

15 Dans le second groupe de la matrice d'os perforée a été préparée avec des perforations de 0,35 mm de diamètre. Il y avait environ 20 perforations par  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était de 1,92% de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. A l'analyse microscopique cette matrice d'os perforée montrait une haute activité ostéogène.

20 Dans le troisième groupe de la matrice d'os a été préparée avec des perforations de 0,5 mm de diamètre. Il y avait environ 16 perforations par  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était de 3,14 % de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. Sous analyse microscopique cette matrice d'os perforée a démontré une haute activité ostéogène.

25 Dans le quatrième groupe d'essai, de la matrice d'os a été préparée avec des perforations de 0,75 mm de diamètre. Il y avait environ 12 perforations par  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était 5,3 % de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. Sous analyse microscopique cette matrice d'os perforée a montré une activité ostéogène qui a été quelque peu inférieure à celle dans les trois groupes d'essais précédents.

30 Dans le cinquième groupe d'essai, de la matrice d'os a été préparée avec des perforations de 1,0 mm de

- 12 -

- diamètre. Il y avait environ 8 perforations par  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était de 6,28 % de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée .
- 5 Sous analyse microscopique cette matrice d'os perforée montrait une activité ostéogène qui était également quelque peu plus faible que dans les groupes d'essais un à trois.

Dans le sixième groupe d'essai, de la matrice 10 d'os a été préparée avec des perforations de 1,25 mm de diamètre. Il y avait environ six perforations per  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était 7,36% de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. Sous analyse microscopique, cette matrice d'os présentait une activité ostéogène qui était considérablement plus faible que celle trouvée dans les groupes d'essais un à cinq.

Dans le septième groupe d'essai on a préparé de la matrice d'os avec des perforations de 1,5 mm de diamètre. Il y avait environ quatre perforations par 20  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était 7,06% de l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. Sous analyse microscopique, cette matrice d'os perforée montrait une activité ostéogène qui était considérablement plus faible que celle trouvée dans les groupes d'essais 25 un à cinq.

Dans le huitième groupe d'essai, on a préparé de la matrice d'os avec des perforations de 2,0 mm de diamètre . Il y avait environ trois perforations par  $\text{cm}^2$ . Le total calculé de surface perforée était de 9,42 % de 30 l'aire de surface totale de la matrice d'os perforée. Sous analyse microscopique, cette matrice d'os présentait une très faible activité ostéogène.

L'invention décrite ci-dessus est bien entendu susceptible de subir diverses variations et modifications 35 tous à la portée d'un spécialiste à la matière. Il doit être compris que la totalité de ces variations et modifications sont dans les limites de l'invention et des revendications. Similairement, il doit être compris qu'il est prévu que tous les changements et modifications d s 40 exemples de l'invention décrits ici dans un but illustratif

**2552659**

- 13 -

**ne sortent pas du cadre de l'invention.**

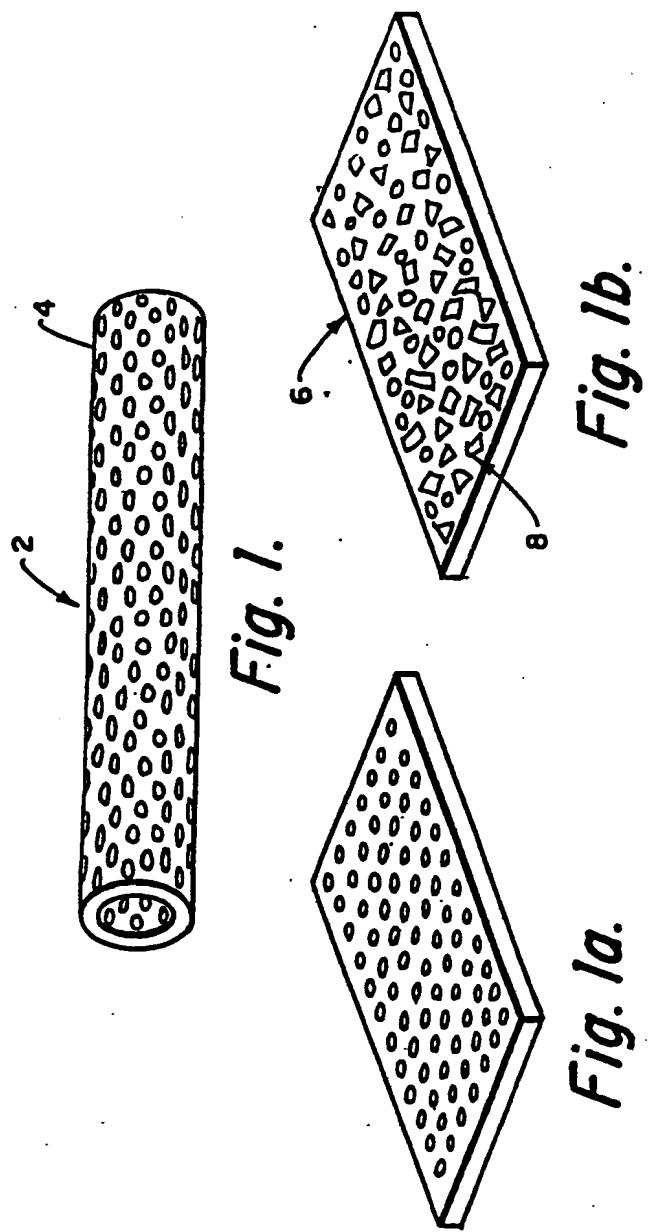
- 14 -

Revendications:

1. Procédé de préparation de matrice d'os pour implantation chirurgicale , caractérisé en ce que ce procédé 5 comporte l'étape de former une pluralité de perforations artificielles dans cette matrice d'os avant l'implantation chirurgicale de celle-ci.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ces perforations ont une aire de section transversale régulièrre. 10
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ces perforations ont une aire de section transversale irrégulièrre.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en 15 ce que ces perforations sont uniformément réparties sur cette matrice d'os.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ces perforations sont concentrées dans au moins une aire de cette matrice d'os.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les perforations sont de forme triangulaire . 20
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les perforations sont de forme polygonale.
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé 25 en ce que les perforations sont de forme irrégulièrre.
9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ces perforations ont une forme en fente.
10. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ces perforations sont de forme circulaire.
11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en 30 ce que ces perforations sont réalisées par forage.
12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ces perforations sont réalisées par ponction.
13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en 35 ce que ces perforations sont réalisées en utilisant un laser.
14. Matrice d'os comprenant une pluralité de perforations artificielles réalisées par la mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

2552659

planche I/IV



## planche II/IV

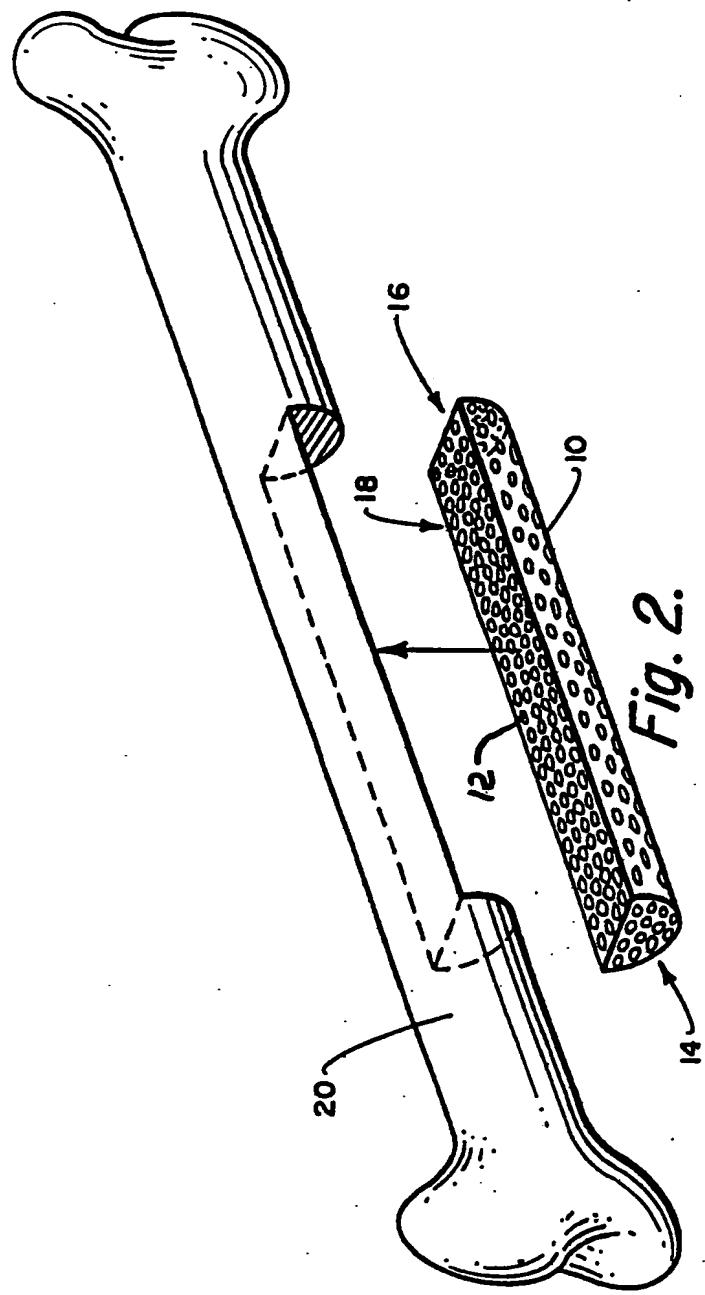
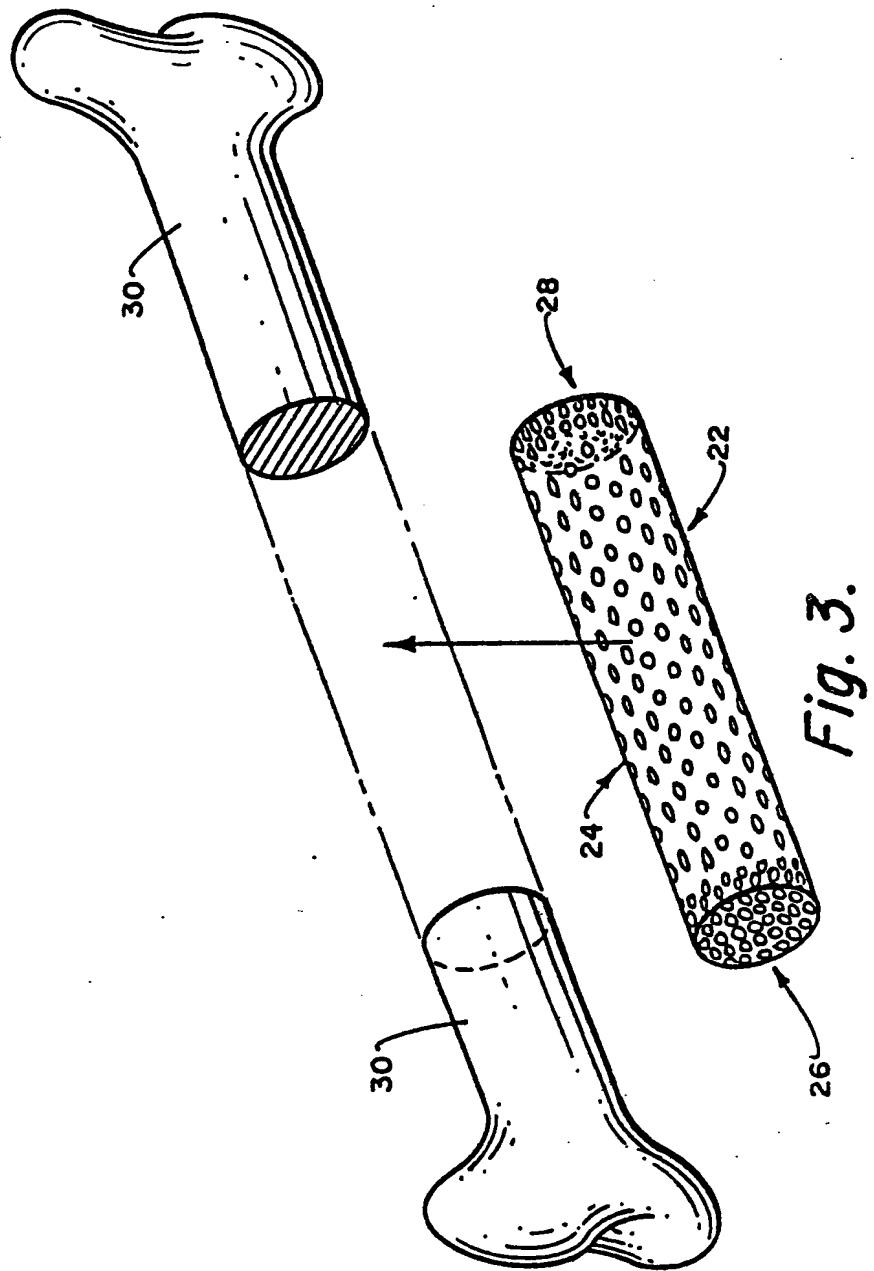


Fig. 2.

2552659

planche III/IV



2552659

planche IV/IV

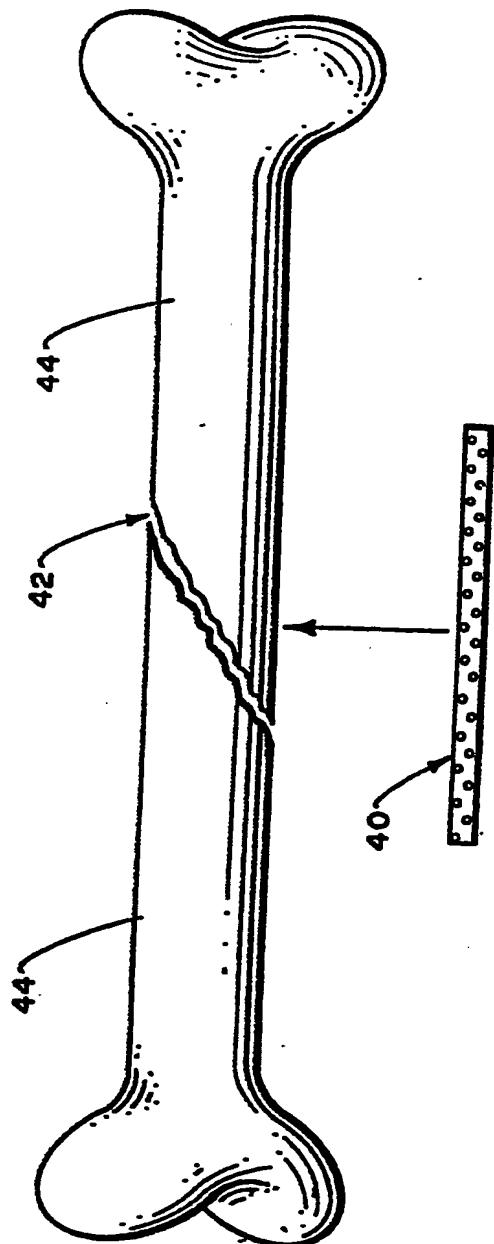


Fig. 4.